

(金沢大学審査学位論文)

# 主として肝疾患並びに悪性腫瘍における血清 Phosphohexoseisomerase 及び Cholinesterase の消長について

## 〔II〕 実験的考察

金沢大学医学部第二内科教室(主任 村上元孝教授)

泊 康 男

(昭和34年9月16日受付)

著者は先<sup>1)</sup>に主として肝疾患並びに悪性腫瘍患者につき、血清の Phosphohexoseisomerase (PHI) 及び Cholinesterase (ChE) の消長を同時に観察し、かかる疾患群においては一般に PHI は増加し、ChE は逆に減少する傾向の多いことを報告した。その機序に関しては未だ不明の点が多いが、これらの酵素を比較的多く含有する生体組織の変化をも同時に追求することは、血清内酵素の変動の病態生理学的な意義を明らかにする上において重要なことといわねばならない。そこで著者は肝臓毒として従来よりよく知られている四塩化炭素を動物に注射し、その血漿及び肝の各酵素活性を同時に測定すると共に、更に悪性腫瘍例として Ehrlich 腹水癌移植マウスを選び、同様に血漿、腹水及び肝の各酵素活性を測定し、かかる病態における血漿内酵素の動態をより明らかにせんと試みた。以下それぞれについて述べる。

### 実 験 〔I〕

#### 白鼠の四塩化炭素肝障害時における血漿及び肝 酵素活性の測定

##### 実験材料及び実験方法

###### (1) 実験動物

雌雄成熟白鼠を使用した。

###### (2) 四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>) の投与方法

CCl<sub>4</sub> (比重 1.59) を体重 100g につき 0.1ml の割に白鼠の腹腔内に直接注射し、飼料及び飲料水は平常通り与えた。

###### (3) 採 血

白鼠を仰臥位に固定し、あらかじめヘパリン溶液で筒内をうるおした注射器で、心穿刺により可及的採血

し、動物を失血死せしめる。かくして得た血液を直ちに遠心して血漿を分離し、これを実験に供する。(溶血せるものは実験に供し得ない。)

###### (4) 肝ホモジネートの作製

失血死せる動物の肝を速かに取り出し、濾紙で十分に吸水せる後秤量し、その一定量を硝子のホモジナイザーに移し、氷水中にて磨砕せる後、一定量の蒸溜水を加えて均等なホモジネート (PHI は 400 倍稀釈、ChE は 5 倍稀釈) を作製し、直ちに実験に供する。

###### (5) 肝組織標本の作製

CCl<sub>4</sub> による肝障害を顕微鏡的に確認するために、肝の一部をホルマリンで固定し、ヘマトキシリン、エオジン染色を施した。

###### (6) 酵素活性の測定

###### I PHI 活性の測定 (Brunns, Hinsberg<sup>2)</sup>)

###### (試 薬)

###### 1) glucose-6-phosphate 溶液 (0.06M, pH 7.8)

Seegmiller<sup>3)</sup> 等の方法で合成せる glucose-6-phosphate Ba 塩を使用し、先に記した如く硫酸ソーダで Ba を除去し、pH 7.8 に調整する。

###### 2) 緩衝液 (1/10M 溶性バルビタール, 1/10N 塩酸, pH 7.8)

###### 3) 除蛋白液 (7%三塩化醋酸)

###### 4) レゾルシン試薬 (0.1%純アルコール溶液)

###### 5) 30%塩酸

###### (術 式)

先に記した方法<sup>1)</sup>に準じて実施する。但し血漿 PHI の測定には、10 倍稀釈血漿を用いて 1 時間 incubate するが、肝 PHI の測定には、400 倍稀釈の肝ホモジネートを用いて 10 分間 incubate する。

Changes of Serum Phosphohexoseisomerase and Cholinesterase in Liver Diseases, Malignant Tumors etc. (II) Experimental Investigation. Yasuo Tomari, Department of Internal Medicine (II), (Director : Prof. M. Murakami), School of Medicine, University of Kanazawa.

(活性のあらわしかた)

血漿 PHI 活性は血漿 1ml, 肝 PHI 活性は肝 1g (湿重量) につき, 37°C, 1 時間の incubation により生ずる fructose-6-phosphate の量を mm<sup>3</sup> に換算し, その数値をもつてあらわした。

II ChE 活性の測定 (Michel<sup>4)</sup>, Alcalde<sup>5)</sup>, 高橋・柴田<sup>6-8)</sup>)

(試薬)

1) アセチルコリン溶液

Ovisot (第一製薬) 0.1g を使用直前 2ml の蒸溜水に溶かして用いる。

2) 緩衝液 (pH 8.3)

バルビタール 1.25g, 溶性バルビタール 3.5g, グリセロリン酸ソーダ 5.0g を蒸溜水に溶かして 1l にする。(氷室保存)

3) 0.1g/dl サリチル酸エゼリン溶液 (術式)

先に記した方法<sup>4)</sup>に準じて実施する。但し, 白鼠の血漿 ChE の測定には血漿 1ml を使用し, 肝 ChE の測定には 5 倍希釈の肝 ホモジネート 1ml を用いる。

(活性のあらわしかた)

血漿 ChE 活性は血漿 1ml, 肝 ChE 活性は 5 倍希釈肝ホモジネート 1ml により生じた被検液の pH 降下度をもつてあらわした。

実験成績

1) 正常白鼠群

雌雄成熟白鼠 10 頭につき, 血漿及び肝の各酵素活性を同時に測定し, その成績を表 1 に示した。

白鼠の血漿 PHI は 336~690 (平均 483) で, 人のそれに比しかなり高い活性を示した。一方肝 PHI は

肝 1g につき 1,200~1,565×10<sup>2</sup> (平均 1,432×10<sup>2</sup>) であり, 血漿よりは遙かに高い活性を有する。

しかし白鼠の血漿 ChE は人のそれに比し比較的低い活性を示し, 血漿 1ml を使用せるにも拘らずその pH 降下度は 0.50~0.65 (平均 0.57) であつた。肝においても 5 倍希釈 ホモジネート 1ml を使用せるにも拘らず, その pH 降下度は 0.58~0.65 (平均 0.61) で, 後述するマウスのそれに比し ChE 活性はかなり低値を示した。

2) CCl<sub>4</sub> 注射群

CCl<sub>4</sub> 腹腔内注射後, 血漿及び肝の各酵素活性の時間の変動を表 2, 図 1 及び 図 2 に示した。血漿 PHI は CCl<sub>4</sub> 注射後 1 時間にしてすでに増加しはじめ, その後時間の経過につれて急激に上昇し, 12~21 時間後にはほぼ最高 (正常平均値の約 20 倍) に達し, その後又比較的速かに降下し, 3 日後では全く正常に復した。肝 PHI は初期には殆んど変化を認めないが, 3 時間後ではむしろやや増加の傾向を示し, 21 時間後よ

表 2 CCl<sub>4</sub> 肝障害白鼠の血漿, 肝の PHI 及び ChE 活性

番号	体重 (g)	肝量 (g)	性別	注射時間	血漿		肝	
					PHI	ChE	PHI	ChE
1	170	5.9	♂	1	1,389	0.50	142,700	0.60
2	110	4.7	♀	2	5,150	0.50	155,300	0.60
3	120	5.0	♀	3	5,330	0.52	163,000	0.62
4	190	6.1	♀	4	5,450	0.50	184,700	0.65
5	140	6.6	♀	5	4,075		168,500	
6	110	4.5	♀	6	7,900	0.50	178,500	0.50
7	130	7.0	♀	7	4,380		160,000	
8	125	6.0	♀	8	8,050	0.50	142,600	0.50
9	120	4.5	♀	9	10,562	0.50	127,500	0.48
10	105	4.4	♀	10	9,950	0.48	132,800	0.45
11	160	5.7	♀	11	6,040	0.50	123,000	0.40
12	210	6.9	♀	12	9,480	0.35	133,400	0.40
13	150	7.4	♀	13	6,720		109,000	
14	165	6.2	♀	14	6,050	0.35	97,800	0.40
15	145	7.5	♀	15	4,750	0.40	109,300	0.30
16	105	6.0	♀	16	2,410	0.50	97,300	0.40
17	120	6.3	♀	17	2,640	0.50	106,100	0.45
18	150	7.3	♀	18	479	0.50	115,500	0.60
19	145	7.1	♀	19	383	0.50	133,200	0.65
20	120	5.7	♀	20	368	0.50	125,600	0.60
21	165	5.8	♀	21	596	0.40	139,000	0.60
22	160	6.8	♀	22	375	0.50	138,000	0.65
23	130	6.7	♀	23	505	0.50	135,000	0.60
24	135	5.3	♀	24	312	0.55	155,000	0.60

表 1 正常白鼠の血漿, 肝の PHI 及び ChE 活性

番号	体重 (g)	肝量 (g)	性別	血漿		肝	
				PHI	ChE	PHI	ChE
1	160	5.5	♂	690	0.55	152,700	0.60
2	175	7.4	♀	525	0.60	120,000	0.58
3	120	5.5	♀	377	0.65	148,600	0.60
4	120	5.3	♀	610	0.60	142,900	0.62
5	130	5.8	♀	423	0.50	126,000	0.60
6	200	7.2	♀	470	0.52	156,500	0.65
7	100	5.6	♀	540	0.60	145,500	0.62
8	160	6.8	♀	336	0.50	143,000	0.58
9	175	6.7	♀	516	0.58	146,000	0.65
10	200	6.7	♀	338	0.55	151,000	0.62
平均値				483	0.57	143,200	0.61

図1 CCl<sub>4</sub> 注射による血漿, 肝 PHI の時間的変動 (白鼠)

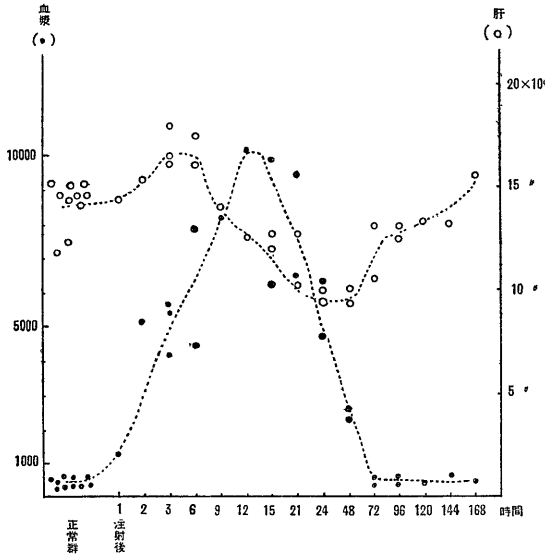
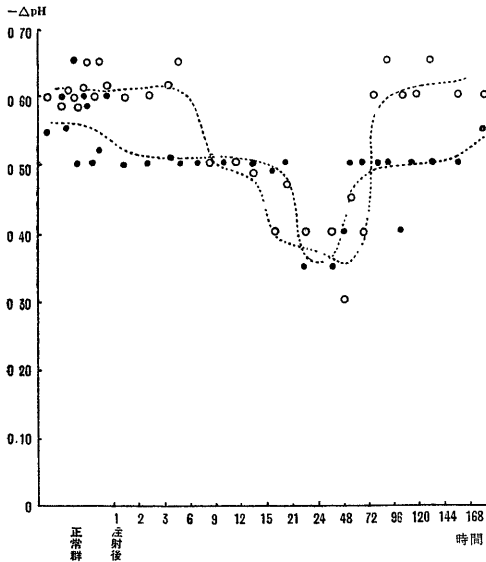


図2 CCl<sub>4</sub> 注射による血漿, 肝 ChE の時間的変動 (白鼠)



血漿 ChE (●) : 血漿 1ml による pH 降下度  
 肝 " (○) : 5倍稀釈肝 ホモジネート 1ml による pH 降下度

り次第に減少し, 24~48時間後では最も減少(正常平均値の約30%減少)を示し, その後又次第に増加し, 4~5日後には殆んど正常に復した。

一方, 血漿 ChE は血漿 PHI とは異なり, CCl<sub>4</sub> 注射後初期には殆んど変動を認めず, 21~24時間後には

一時減少を示し, その後比較的速く正常に復する傾向を示した。肝 ChE は12時間後より次第に減少しはじめ, 24時間後には最低となり, その後又次第に増加し, 3日後ではほぼ正常に復した。

肝の組織学的検索においては, CCl<sub>4</sub> 注射後12時間目にすでに小葉中心部の細胞索の配列が乱れ, 胞体は一部空胞変性に陥り, 細胞の辺縁が不鮮明となり, エオジン染色性の不良な部分が諸所に認められたが, 核の形態には未だ著変を見なかつた。24時間後には上記の変化が更に著明となり, 巨大な空胞を有する風船様細胞が認められ, 核の変性, 軽度のリンパ球及び好中球の浸潤も見られた。48時間後でもなお細胞の変性壊死, 細胞浸潤が見られるが, 風船様細胞は余り認められなかつた。72時間後においてもなお肝細胞の空胞変性が見られるが, その程度は遙かに軽度であり, 細胞索の配列も明らかとなり, 次第に修復の像を呈した。

(小括)

著者は成熟白鼠の腹腔内に CCl<sub>4</sub> を注射し, 肝の組織学的変化と共に, 血漿及び肝における酵素活性の変動を観察し, 次の如き結果を得た。

1) 組織学的には, CCl<sub>4</sub> 注射後12時間経過せるものでは, すでに小葉中心静脈の周辺において肝細胞にかなりの変化を認めるが, 24時間後では最も著明な小葉中心帯壊死を示し, その後次第に修復の像を認めた。

2) 肝 PHI は初期にやや増加の傾向を示すが, 肝細胞の変性壊死を認める時期に一致して減少を来たした。血漿 PHI は早期より増加しはじめ, 肝細胞障害の進行につれて急激に増加するが, 肝細胞の修復と共に速かに正常に復した。

3) 肝 ChE 及び血漿 ChE は, 肝障害の最も著明な時期にはほぼ一致してその減少を示した。

実 験 [II]

Ehrlich 腹水癌移植マウスの血漿, 腹水及び肝酵素活性の測定

実験材料及び実験方法

1) 実験動物

市販の雄成熟マウスを使用し, 飼料は固型飼料(オリエンタル酵母工業株式会社製)を用い, 飲料水には0.6%食塩水を与えた。

2) Ehrlich 腹水癌の移植

金大病理学教室に保存してある Ehrlich 腹水癌を1週間間隔で, 市販の雄成熟マウスに累代移植し, 自家飼育室に保存した。移植は腹腔内移植後1週間経過せる腹水をツベルクリン用注射器で吸引し, これを生理

的食塩水で2倍に稀釈し、約500万個の癌細胞を含む量を無菌的にマウスの腹腔内に注入する。

3) 採血及び腹水の採取

マウスを仰臥位に固定し、あらかじめヘパリン溶液で筒内をうるおしたツベルクリン用注射器で、心穿刺により可及的採血し、動物を失血死せしめる。腹水は生理的食塩水でうるおした注射器で採取する。得た血液並びに腹水は遠心して上澄を分離し、直ちに実験に供する。

4) 肝ホモジネートの作製

実験〔I〕の場合と全く同様に実施する。

5) 肝組織標本の作製

正常及び癌移植マウスの肝の一部をホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。

6) 酵素活性の測定

PHI 活性の測定は実験〔I〕と全く同様に実施するが、ChE 活性の測定は、血漿の場合 0.1ml (白鼠の 1/10 量) を使用し、肝の場合は10倍移釈の肝ホモジネート 0.1ml (白鼠の 1/20 量) で実施する。腹水の場合は血漿と全く同様に実施する。活性のあらわしかたも PHI は白鼠の場合と同様であるが、ChE は血漿(腹水) 0.1ml, 或いは10倍稀釈肝ホモジネート 0.1ml により生じた被検液の pH 降下度をもつてあらわされた。

実験成績

(1) 正常マウス群

8頭の正常マウスについて、血漿及び肝の酵素活性を同時に測定せる成績を表3に示した。

血漿 PHI は 690~1,640 (平均 1,250) で白鼠よりも更に高値を示した。肝 PHI も  $1,632 \times 10^2 \sim 2,424 \times 10^2$  (平均  $1,986 \times 10^2$ ) で白鼠のそれよりも若干高値

を示したが、個々の血漿及び肝 PHI の間には必ずしも平行関係は見出し得なかつた。

一方、血漿 ChE は白鼠の 1/10 量を使用せるにも拘らず 1.10~1.80 (平均 1.43) であり、肝 ChE も亦白鼠の 1/10 量を使用せるにも拘らず 0.60~1.10 (平均 0.73) で、両者共白鼠に比し遙かに高い活性を示した。即ち動物の species により、これらの酵素活性にかなりの差が見られる。

(2) Ehrlich 腹水癌移植マウス群

1) 移植後7日群(表4)

血漿の PHI は5頭中4頭にその増加を認め、平均値は正常群の約2.5倍に達した。腹水の PHI は血漿のそれとはほぼ同程度、或いはそれ以上の活性を有した。肝の PHI は2頭にその減少を認めたが、他の3頭は正常範囲に属した。一方、血漿 ChE は一般に減少の傾向を認めたが、肝 ChE は必ずしも減少せず、むしろやや増加するものも存した。腹水中にも ChE 活性は証明されるが、血漿のそれに比し一般に低値を示した。

2) 移植後10日群(表5)

血漿及び腹水の PHI は更に増加し、正常の約4倍に達した。しかし肝 PHI は1頭にやや減少を認める程度で、他の3頭は全く正常に属した。

一方、血漿 ChE は依然低値を示したが、肝 ChE には殆んど変化なく、腹水中にも同様 ChE 活性を認めた。

3) 移植後12日群(表6)

血漿及び腹水の PHI は依然高値を示し、肝 PHI は2頭にやや減少を認めたが、他の2頭は正常範囲に属した。

血漿 ChE も多くは減少の傾向を示すが、肝 ChE には全く減少を認めず、むしろやや増加するものも存した。腹水中にも低値ながら ChE 活性を認めた。

4) 移植後14日群(表7)

血漿及び腹水の PHI はなお高値(正常の約5倍)を持続したが、肝 PHI は4頭中1頭に軽度の減少を見るのみで、他は概して正常範囲に属した。

血漿 ChE も依然減少を示すが、肝 ChE の減少は全く認められない。腹水中にも他群と同様の ChE 活性を認めた。

なお、癌移植群の肝を組織学的に検索せる結果、各群共、鬱血を認める程度で肝細胞の変化は殆んど見られなかつた。

(小括)

著者は Ehrlich 腹水癌の移植マウスについて、血漿、腹水並びに肝の PHI 及び ChE 活性を同時に測

表3 正常マウスの血漿、肝の PHI 及び ChE 活性

番号	性別	体重(g)	血漿		肝			
			蛋白(%)	PHI	ChE	重量(mg)	PHI	ChE
1	♂		6.0	1,640	1.20			
2	♀	27.5	6.2		1.60	1150	163,200	0.70
3	♀	15.0	5.2	690	1.35		168,000	0.65
4	♀	13.5	5.8	750	1.80		226,000	0.65
5	♀		6.3	1,450	1.40	945	222,200	0.65
6	♀	23.0		1,520	1.60	1015	191,800	1.10
7	♀	21.5	5.4	1,620	1.10	945	184,000	0.60
8	♀	22.0	5.5	1,080	1.40	905	178,000	0.65
平均值			5.8	1,250	1.43		198,600	0.73

定し、次の如き結果を得た。

1) 血漿 PHI は移植後7日群では明らかに増加を認め、以後持続的にその増加を示した。腹水には血漿とほぼ同程度の PHI 活性が見られた。肝 PHI は一部にその減少を認めるものも存したが、多くは正常範

囲に属した。

2) 癌移植マウスでは、血漿 ChE は一般に持続的な減少を示した。腹水中にも常に ChE の存在を証し得るが、血漿に比しその活性は明らかに低い。肝 ChE は対照と変らないか、或いはむしろ増加するものも存

表4 Ehrlich 腹水癌移植マウス7日群の血漿、肝、腹水の PHI 及び ChE 活性

番号	性別	体重(g)	血漿			肝			腹水		
			蛋白量(%)	PHI	ChE	重量(mg)	PHI	ChE	蛋白量(%)	PHI	ChE
1	♂	27.0	4.4	1,110	0.80	1190	192,000	0.90		1,250	0.50
2	♀	22.0	4.5	3,440	1.10		137,600	0.50	3.2	3,260	0.55
3	♀		4.6	2,380	0.90	1035	152,000	1.40	3.1	2,120	0.70
4	♀	26.0	4.2	3,440	0.40	1295	227,000	0.60	4.7	3,220	0.45
5	♀	30.0	3.8	2,284	0.65	1010	184,000	0.85	2.8	3,120	0.35
平均値			4.3	2,531	0.77		178,500	0.85	3.5	2,594	0.55

表5 Ehrlich 腹水癌移植マウス10日群の血漿、肝、腹水の PHI 及び ChE 活性

番号	性別	体重(g)	血漿			肝			腹水		
			蛋白量(%)	PHI	ChE	重量(mg)	PHI	ChE	蛋白量(%)	PHI	ChE
1	♂	22.0		4,520	0.75		153,600	0.90	3.4	3,440	0.40
2	♀	29.0	4.4	4,330	0.65	1465	213,000	1.20	3.2	5,330	0.40
3	♀	17.0	6.2	4,640	0.70	635	240,000	0.85	3.4	6,150	0.50
4	♀	25.0	4.2	5,600	0.60	525	189,600	1.15	3.2	5,960	0.40
平均値			4.2	4,770	0.67		199,000	1.02	3.3	5,220	0.43

表6 Ehrlich 腹水癌移植マウス12日群の血漿、肝、腹水の PHI 及び ChE 活性

番号	性別	体重(g)	血漿			肝			腹水		
			蛋白量(%)	PHI	ChE	重量(mg)	PHI	ChE	蛋白量(%)	PHI	ChE
1	♂	27.5	4.2	3,880	0.95	820	140,400	1.00	3.0	5,960	0.50
2	♀	26.0	3.7	5,320	0.65	960	180,000	1.30	2.7	6,080	0.25
3	♀	27.0	3.9	5,640	0.60	710			3.0	5,640	0.35
4	♀	27.0	4.0	5,160	0.65	990	170,000	1.00	2.8	5,320	0.35
5	♀	30.0	3.7	5,840	0.65	915	146,400	0.95	2.8	5,600	0.30
平均値			3.9	5,168	0.70		159,200	1.06	2.9	5,720	0.35

表7 Ehrlich 腹水癌移植マウス14日群の血漿、肝、腹水の PHI 及び ChE 活性

番号	性別	体重(g)	血漿			肝			腹水		
			蛋白量(%)	PHI	ChE	重量(mg)	PHI	ChE	蛋白量(%)	PHI	ChE
1	♂	28.0	4.8	4,840	0.65		189,600	0.85	3.0	5,040	0.30
2	♀	22.0	4.9	5,600	0.80	735	165,600	1.20	2.8	5,520	0.40
3	♀	23.0	4.2	5,720	0.60	580	151,200	0.70	2.6	5,160	0.50
4	♀	25.0	4.6	5,720	1.10	970	184,800	0.85	2.5	5,720	0.35
平均値			4.6	5,470	0.79		172,800	0.90	2.7	5,360	0.39

した。

3) 肝の組織学的検索では、鬱血を認める程度で肝細胞の形態学的変化は見られなかった。

図3 Ehrlich 腹水癌移植マウスの血漿、肝、腹水の PHI の変動

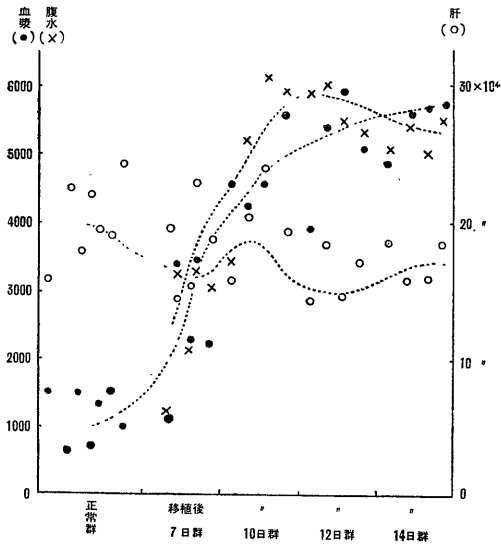
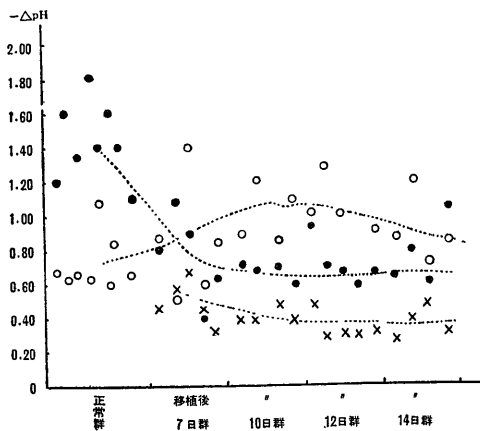


図4 Ehrlich 腹水癌移植マウスの血漿、肝、腹水の ChE の変動



血漿 ChE (●) : 血漿 0.1ml による pH 降下度  
 腹水 " (×) : 腹水 " "  
 肝 " (○) : 10倍稀釈肝ホモジネート 0.1ml による pH 降下度

総括並びに考按

緒言にも述べた如く、著者は先に主として肝疾患並びに悪性腫瘍の臨床例につき、血清 PHI 及び ChE 活性を同時に測定し、両者はそれぞれ異なる変動を

示すことを明らかにしたが、その病態生理学的意義を若干追求するために本実験を行なった。

即ち、実験〔I〕において著者は白鼠を使用し、これに CCl<sub>4</sub> を注射して肝障害を惹起せしめ、その血漿及び肝の酵素活性の変動を同時に観察した。爾来、CCl<sub>4</sub> 中毒による肝障害に関して組織学的に小葉中心帯壊死を来たすことはよく知られたところであり、著者も亦実際このことを確認した。即ち体重 100g につき 0.1ml の CCl<sub>4</sub> を白鼠の腹腔内に直接注射すると、約24時間後には著明な肝小葉中心帯壊死を生じ、その後次第に修復の傾向を認めた。かかる肝障害時において、血漿 PHI は比較的早期より増加しはじめ、肝障害の進行につれて急激に増加し、修復期にはすでに正常に復した。一方肝 PHI は、肝障害の最も著しい時期に一致してその減少を認めた。Bruns 等<sup>9)</sup> もマウスの CCl<sub>4</sub> 中毒時において、これとほぼ同様の事実を認め、かかる肝障害時における血清解糖系酵素の増加は、肝細胞の崩壊により、細胞内の酵素が血中に流出せる結果であろうと述べた。しかし初期における血漿 PHI の増加は、肝に未だその減少が見られず、むしろやや増加する場合もあるので、単なる細胞の破壊による酵素の流出ということだけでは説明し得ない。むしろ肝障害の初期において、肝血流障害のために酸素欠乏に陥り、従つて一時的に解糖系酵素の活性が増加するためかも知れない。しかしいずれにせよ、肝障害時における血清或いは血漿 PHI の増加は、肝実質細胞の急激な崩壊と密接な関係を有することは事実である。

しかし ChE は PHI とその趣きを異にし、肝細胞の障害が最も著明な時期に一致して、血漿及び肝の ChE は共に減少を示した。Brauer 等<sup>10)</sup> は白鼠に、丸本<sup>11)</sup> もマウスにつき同様の事実を認めている。

かかる CCl<sub>4</sub> による肝障害において、PHI は血中に一時的に増加するに反し、ChE はむしろ減少する傾向は、臨床的に急性肝炎等においても見られた如くであり、その機序に関してはなお明らかではないが、恐らく各酵素の物理化学的性状の差違と共に、肝細胞内におけるこれらの酵素の分布状態も関係しているものと考えられる。

次いで実験〔II〕において、著者は悪性腫瘍の1例として Ehrlich 腹水癌移植マウスを選び、その血漿、腹水及び肝の酵素活性を同時に観察した。Ehrlich 腹水癌は移植後1週間するとすでに腹水の貯溜が著明となる。かかる時期では、血漿 PHI の増加が明らかとなり、腹水にもほぼ同程度の PHI 活性が認められた。その後なお生存するものでは、血漿及び腹水の

PHIは平行して更に増加する傾向を示した。しかし肝においては、PHIの減少を示すものも一部に存したが、多くは正常範囲に属し、組織学的にも鬱血を見る程度で肝細胞の障害は殆んど見られなかつた。

爾来、担腫瘍動物における解糖系酵素の消長に關しては、1943年 Warburg, Christian<sup>12)</sup>がはじめて Jensen 肉腫を移植せる白鼠の血清中に、aldolase, triosephosphateisomerase の増加することを報告して以来、その後 Sibley, Lehninger<sup>13)</sup>, Dounce, Beyer<sup>14)</sup>により Sarcoma 39 或いは Walkercarcinosarcoma 256 を移植せる白鼠において血清 aldolase の増加が報告され、更に本邦においても大本<sup>15)</sup>は吉田肉腫或いは武田肉腫を移植せる白鼠において、同じく血清 aldolase の増加を証した。しかしこれら解糖系酵素の増加が、果して腫瘍組織それ自体に由来するものか否かに関しては、Warburg 等は腫瘍組織よりもむしろ解糖系酵素を多量に含む筋肉組織をその源泉と考え、Sibley 等及び大本は肝においてこれらの酵素の減少を来たすところから、その影響をも考慮すべきであると述べ、未だ意見の一致を見ていない。しかし最近 Bodansky<sup>16)</sup>は Walker Carcinoma 256 を移植せる白鼠において、腫瘍組織の PHI の増加とほぼ平行して血清 PHI の増加を認め、肝 PHI には殆んど変化が見られなかつたことより、血清 PHI の増加は腫瘍と密接な関係を有することを示唆した。Ehrlich 腹水癌移植マウスにおける著者の成績も亦、かかる事情を支持するかも知れない。しかし何分にも、これら解糖系酵素は腫瘍組織のみならず生体各組織にも多量に存するものであるために、これが果して腫瘍組織より遊離せるものか否かを決定することは極めて困難なことといえよう。唯、悪性腫瘍における血清或いは血漿 PHI の増加は、CCl<sub>4</sub> 肝障害に見られるが如き一過性のものでなくて、持続的な増加であることが特長づけられるようである。

一方、悪性腫瘍において血清或いは血漿 ChE の減少することは、臨床的にも古くから知られているが、その機序に関しては一般に悪性腫瘍に本質的なものではなくて、むしろ二次的な肝障害或いは低アルブミン血症によるものと考えられている。しかし担腫瘍動物について実際にこのことを確認した報告は比較的稀である。佐藤<sup>17)</sup>は実験的肝癌(4-dimethyl-aminoazobenzene, 2-acetylaminofluorene)において、むしろ肝 ChE 及び血清 ChE の増加することを報告している。

先にも述べた如く<sup>1)</sup>、今日血清 ChE は主として肝より供給されるものと信ぜられているが、Ehrlich 腹水癌を有するマウスにおいては、肝 ChE は殆んど正

常と変らないか、或いはむしろ増加するものの認められるにも拘らず、血漿 ChE は一般に減少する傾向を示した。従つて Ehrlich 腹水癌移植マウスにおける血漿 ChE の減少は、肝 ChE 産生能の障害よりも、むしろ腹水中にこれが失われる結果、二次的にその減少を来たすものと解すべきかも知れない。このことは又悪性腫瘍の臨床例においても、殆んど肝機能障害の認められないにも拘らず、血清 ChE の著しい減少を来たした症例の存したと関連して興味深い。

以上、著者は CCl<sub>4</sub> による実験的肝障害時において、白鼠の血漿 PHI 及び ChE の変動が、臨床的に急性肝炎等に見られたものとはほぼ同様の消長を示すことを確認し、これが肝実質細胞の障害と密接な関係を有することを明らかにした。

一方、Ehrlich 腹水癌を移植せるマウスでは、肝においては殆んど変化が認められないにも拘らず、血漿において PHI の増加並びに ChE の減少を来たすことを確認した。このことは又、悪性腫瘍患者におけるこれら血清内酵素の変動が、必ずしも二次的な肝障害にのみ由来するものではないことを示唆するであろう。

## 結 語

著者は白鼠の CCl<sub>4</sub> 肝障害並びに Ehrlich 腹水癌移植マウスにつき、血漿、肝或いは腹水の PHI 及び ChE の消長を同時に観察し、およそ次の如き結果を得た。

1) 白鼠の CCl<sub>4</sub> 肝障害において、血漿 PHI は肝細胞の急激な崩壊と共に著明に増加するが、血漿 ChE は逆に減少する。肝 PHI 及び肝 ChE は共に減少の傾向を示すが、肝細胞の修復につれてこれら酵素活性は正常に復した。

2) Ehrlich 腹水癌移植マウスでは、血漿 PHI は肝障害時程著明ではないが、持続的な増加を示し、腹水中にも血漿とはほぼ同程度の PHI 活性を証した。血漿 ChE は一般に減少の傾向を示し、腹水中にも ChE 活性を証するが血漿に比しその活性は低い。肝は組織学的に著変を認めず、肝 PHI は一部に減少するものも存したが多くは正常範囲に属し、肝 ChE は概ね正常か、時にはむしろ増加するものも存した。

稿を終るに当り、御指導を賜つた故日置教授、並びに御指導と御校閲を賜つた村上教授に深甚の謝意を表する。

## 文 献

- 1) 泊康男：十全医会誌，投稿中。
- 2) Bruns, F. H. u. Hinsberg, K. : Biochem.

- Ztschr., 325, 532 (1954). 3) **Seegmiller, J. E. & Horecker, B. L.** : J. Biol. Chem., 192, 175 (1951). 4) **Michel, H. O.** : J. Lab. Clin. Med. 34, 1564 (1949). 5) **Alcalde, J. M. O.** : J. Lab. Clin. Med., 36, 391 (1950). 6) 高橋浩・柴田進 : 医学と生物学, 20, 96 (1951). 7) 水田亘・高橋浩 : 医学と生物学, 28, 83 (1953). 8) 高橋浩 : 医学と生物学, 29, 199 (1953).
- 9) **Bruns, F. H. u. Neuhaus, J.** : Biochem. Ztschr., 326, 242 (1955). 10) **Brauer, R. M. & Root, M. A.** : J. Pharm. Exp. Therap., 88, 109 (1946). 11) 丸本晋・伊地知浜夫・大塚一郎・松原一郎 : 日消会誌, 54, 601 (1957). 12) **Warburg, O. & Christian, W.** : Biochem. Ztschr., 314, 399 (1943). 13) **Sibley, J. A. & Lehninger, A. L.** : J. Nat. Cancer Inst., 9, 303 (1949). 14) **Dounce, A. L. & Beyer, G. T.** : J. Biol. Chem., 173, 159 (1948). 15) 大本勤 : 北海道医誌, 29, 1421 (1954). 16) **Bodansky, O. & Scholler, J.** : Cancer Research, 16, 894 (1956). 17) 佐藤永雄 : 癌, 47, 237 (1957).

#### Abstract

In a previous paper, the author reported that in liver diseases and malignant tumors the activity of serum phosphohexoseisomerase (PHI) increased and that of serum cholinesterase (ChE) decreased.

The present paper deals with the correlation between the changes of the activity of these enzymes occurring in the plasma and those in the liver homogenate of animals with experimental liver damage and of tumor-bearing animals.

1) In rats receiving intraperitoneal injection of carbon tetrachloride, the activity of plasma PHI began to increase as early as the second or third hour and showed marked elevation about the twelfth hour. The activity of liver PHI showed a slight increase between the third and sixth hour and began to decrease between the ninth and twelfth hour reaching the minimal level about the 24th hour. But the activity of both enzymes returned to the normal about the 72nd hour. On the other hand, the plasma ChE and the liver ChE showed a tendency of decreasing in parallel and reached the minimal level about 24 hours after the injection returning to the normal about 48 hours later.

2) In mice receiving intraperitoneal inoculation of Ehrlich ascites tumor cells, the activity of plasma PHI began to increase with the accumulation of ascitic fluid after about 7 days and maintained considerably high levels until death.

The activity of plasma ChE of these mice, on the contrary, fell below the normal range. But the activity of both enzymes in the liver homogenate of the tumor-bearing mice remained almost unchanged, in sharp contrast with the case of the rats with experimental liver damage.